

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: Lopez Rodriguez, M., *et al.*

Serial No: **10/587,792**

Filed: 31 July 2006

Title: DIAZA- OR THIAZADIONE DERIVATIVES WITH
NEUROPROTECTIVE ACTIVITY

Group Art Unit: TBA

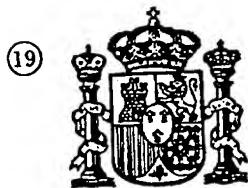
Examiner: TBA

Confirmation No: 5328

Attorney Docket: **6102-000031/US/NP**

Client Ref. No.: CEPA II

Spanish Patent No. ES 2094690 A1 describes imide-piperazine derivatives having a general Formula (I) defined therein and their method of preparation. The derivatives are described as having an affinity and selectivity for serotoninergic receptor 5-HT_{1A} and adrenergic receptor α_1 , and are said to be useful for CNS disorders such as anxiety and depression, as well as hypertension.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: ES 2 094 690

⑫ Número de solicitud: 9402396

⑬ Int. Cl. 6: C07D 207/452

A61K 31/495

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑬ Fecha de presentación: 22.11.94

⑭ Solicitante/s:
Universidad Complutense de Madrid
Rectorado
Avda. Séneca, 2
28040 Madrid, ES

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: 16.01.97

⑭ Inventor/es: López Rodríguez, M^a Luz;
Morcillo Ortega, M^a José;
K. Rovat, Tandu;
Fernández Velando, Esther;
Rosado Samitier, M^a Luisa y
Oresanz Muño, Luis Miguél

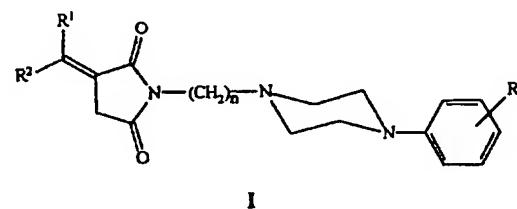
⑬ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.01.97

⑭ Agente: No consta

⑮ Título: Nuevos derivados de imida-piperazinas.

⑯ Resumen:

Nuevos derivados de imida-piperazinas. La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula I, donde R¹ y R² son fenilos o bifenil-2,2-dilíodo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; R³ es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi. Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan elevada afinidad y selectividad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} y adrenérgico α₁, lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC (tales como la ansiedad y depresión), así como en el tratamiento de la hipertensión.



ES 2 094 690 A1

DESCRIPCION

Nuevos derivados de imida-piperazinas.

5 La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula I, donde R^1 y R^2 son fenilos o bifenil-2,2-dilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; R^3 es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.

10 Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan elevada afinidad y selectividad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} y adrenérgico α_1 , lo que 15 indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC (tales como la ansiedad y depresión), así como en el tratamiento de la hipertensión.

Antecedentes

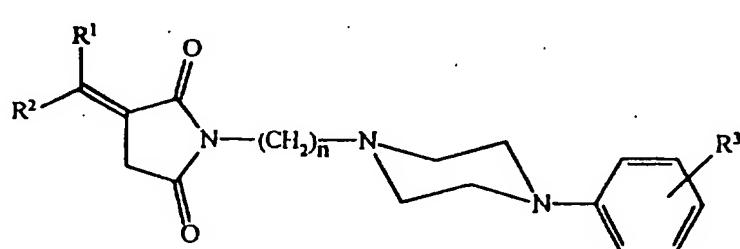
15 El conocimiento de la complejidad de la función de la serotonina (5-HT) como neurotransmisor en el sistema nervioso central ha crecido en los últimos años, de una manera espectacular (J.R. Fozard y R.R. Saxena (Ed.), *Serotonin molecular biology, receptors and functional effects*. Birkhäuser, Verlag, Basel, Switzerland, 1991). El esfuerzo conjunto de la biología molecular, las técnicas de radioligandos, la electrofisiología y las técnicas bioquímicas han permitido la definición de los principales tipos de receptores 20 para serotonina (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄). La familia de los receptores 5-HT₁ comprende los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}, (el receptor 5-HT_{1C} se ha reclasificado como un miembro de la familia 5-HT₂) (P.P.A. Humphrey, P. Hartig y D. Hoyer, *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, 233).

25 Existen antecedentes sobre el importante papel que los agonistas del receptor 5-HT_{1A} juegan en el control de la ansiedad y de la depresión (M. Hamon, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 36; P. Blier y C. Montigny, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 220). Hasta el momento, el único agonista 5-HT_{1A} comercializado es la buspirona. Sin embargo, este fármaco carece de especificidad sobre dicho receptor, ya que es capaz de unirse a otros tipos de receptores (dopaminérgicos, adrenérgicos α_1 - y α_2 -, 30 ácido γ -aminobutírico (GABA)-benzodiazepinas y muscarínicos), sus propiedades farmacocinéticas no son óptimas y su duración de acción es corta (D.P. Taylor y S.L. Moon, *Neuropeptides* 1991, 19, 15; A.D. Levy y L.D. Van der Kerk, *Life Sci.* 1992, 51, 83; K.V. Kastenholz y M.L. Crismon, *Clin. Pharm.* 1984, 3, 600). Por tanto, la búsqueda de agentes más selectivos constituye una interesante alternativa en 35 el tratamiento de la ansiedad.

Descripción

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imida-piperazinas, los cuales han mostrado 40 elevada afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} y adrenérgico- α_1 , siendo alguno de ellos selectivo de cada uno de estos receptores.

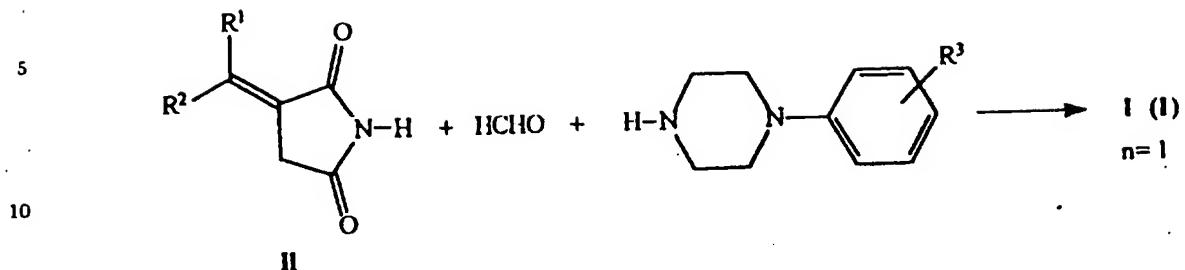
Los nuevos derivados de imida-piperazinas se representan mediante la fórmula general I:



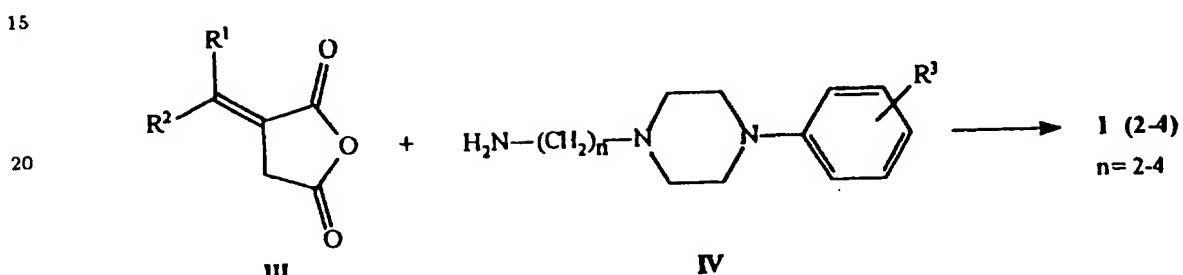
donde R^1 y R^2 son fenilos o bifenil-2,2-dilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; R^3 es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.

60 Los compuestos de estructura general I se han obtenido siguiendo las rutas sintéticas representadas en el Esquema.

Método A



Método B



Los anhídridos de partida de fórmula III se han sintetizado por condensación de Stobbe de benzofluorenona o fluorenona según los métodos descritos por H. Stobbe, *Ber.*, 308, 89 (1899); N. Campbell y A.E.S. Fairfull, *J. Chem. Soc.*, 1102 (1949).

30 La 3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona (**IIa**) se ha obtenido siguiendo el procedimiento descrito por O. Sadao y col. *Chem. Pharm. Bull.*, 24(6), 1362 (1976).

La síntesis de la 3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona (**IIb**) se ha llevado a cabo por condensación de la fluorenona con succinodinitrilo y posterior hidrólisis ácida del intermedio de reacción.

35 Las 1-(ω -aminoalquil)-4-arylpirazinas (**IV**) se han sintetizado por reducción con LiAlH₄ de los correspondientes nitrilos, obtenidos por reacción de los ω -cloroalquilnitrilos con 1-arylpirazinas.

Por reacción de Mannich de II con formaldehído y 1-arilpiperazinas (Método A) se han obtenido los compuestos de estructura general I (1) ($n = 1$).

La síntesis de I (2-4) ($n = 2-4$) se ha llevado a cabo por reacción de III con las correspondientes 1-(ω -aminopolíil) 4-arilpiperazinas (IV) en presencia de ácido acético (Método B).

45 Los compuestos que se describen presentan elevada afinidad y selectividad por el receptor 5-HT_{1A} y adrenérgico α_1 , lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC (tales como la ansiedad y depresión), así como en el tratamiento de la hipertensión.

Modo de realización de la invención

50

60 A una disolución de 13,47 g de terc-butóxido potásico en 40 ml de terc-butanol calentaba a 50°C en atmósfera de nitrógeno, se le agrega gota a gota, durante 30 minutos, una disolución de 18,02 g de fluorenona y 10,01 g de succinodinitrilo en 40 ml de terc-butanol. La mezcla de reacción se refluye durante 15 minutos y una vez enfriada, se acidifica con HCl 6N. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se lava con agua y se calienta a reflujo con 120 ml de H₂SO₄ al 10% durante 5 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se filtra el precipitado y se lava con agua, aislándose 9,14 g de

IIb. P.f. 178-179°C (metanol).

1-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinilmetil]-3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona, 1g

5 A una suspensión de 3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin, 2,5-diona (2,54 g) y 1 ml de formaldehído al 35% en 20 ml de etanol, se le adicionan 2,24 g de 1-(*m*-trifluorometilfenil)piperazina. La suspensión resultante se calienta en baño de agua durante 1 hora. Una vez enfriada la mezcla de reacción se precipita con 30 ml de agua, obteniéndose 2,94 g de 1g que se aísla en forma de diclorhidrato. 2H₂O. P.f. 248-250°C (acetona).

10

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

15 1-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinilmetil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 178-179°C (acetona), 1a

16

1-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HClH₂O. P.f. 169-170°C (acetona), 1b

17

20 1-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinilmetil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. P.f. 153-154°C (acetona-eta-
nol) 1c

1-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinilmetil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 174-
175°C (acetona), 1d

21

25 1-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinilmetil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. P.f. 158-159°C (etanol), 1e

1-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinilmetil]-3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. 4H₂O. P.f. 261-
262°C (acetona), 1f

26

Ejemplo 2

Método B

1-[2-(4-Fenil-1-piperazinil)etil]-3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona, 2e

27

A una suspensión de 1,9 ml de 2-cloroacetonitrilo y 9,5 g de carbonato sódico anhídrico en 40 ml de acetonitrilo, se le adicionan 4,6 ml de 1-fenilpiperazina. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se chromatografía en columna de gel de silice, aislándose 4,65 g de 1-cianometil-4-fenilpiperazina.

28

40 Una disolución de ésta en 14,4 ml de THF anhídrico se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 1,32 g de LiAlH₄ en 17,3 ml de THF anhídrico, mantenida a 27°C y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se refluje durante 3 horas y se mantiene a temperatura ambiente, bajo agitación, toda la noche. Se destruye el exceso de LiAlH₄ por adición de acetato de etilo y etanol. Se filtra el sólido formado bajo atmósfera de nitrógeno, se seca el filtrado sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 4,74 g de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperazina (IV), la cual se utiliza inmediatamente en la siguiente reacción por ser muy hidroscópica.

29

50 Una solución de 6,10 g del anhídrido de 3-(9*H*-fluoren-9-iliden)succínico, 4,74 g de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperazina y 34,6 ml de ácido acético glacial, se calienta a reflujo durante 30 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica por sucesivas chromatografías en columna de gel de silice. El aceite obtenido 2e se aísla en forma de clorhidrato (3,62 g). P.f. 250-252°C (etanol).

30

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

31

55 1-[2-(4-Fenil-1-piperazinil)etil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 228-229°C (acetona), 2a

32

60 1-[2-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]etil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 117-118°C (acetona), 2b

1-[2-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-3-disenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 210-211°C

(acetona), 2c1-[2-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]etil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 216-217°C (acetona), 2d5 1-[2-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]etil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. 2H₂O. P.f. 258-260°C (metanol), 2f10 1-[2-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. P.f. 260-262°C (etanol), 2g15 1-[2-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]etil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. P.f. 252-253°C, 2h20 1-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 188-189°C (acetona), 3a25 1-[3-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 103-105°C (acetona), 3b30 20 1-[3-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 129-130°C (acetona), 3c35 25 1-[3-[4-(m-Clorofenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 198-199°C (acetona), 3d40 30 1-[3-[4-(m-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 185-186°C (acetona), 3e35 35 1-[3-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 217-218°C (acetona). 3f40 40 1-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 260-262°C (etanol), 3g45 35 1-[3-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. H₂O. P.f. 265-267°C (metanol), 3h50 40 1-[3-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 212-215°C (etanol), 3i55 45 1-[3-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. P.f. 295-298°C (metanol), 3j50 50 1-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 160-162°C (acetona), 4a55 55 1-[4-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 111-112°C (acetona), 4b60 50 1-[4-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 214-215°C (acetona), 4c65 55 1-[4-[4-(m-Clorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 172-173°C (acetona), 4d60 60 1-[4-[4-(m-Trifluorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 197-198°C (acetona), 4e65 65 1-[4-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 184-185°C (acetona), 4f

1-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl.H₂O. P.f. 198-200°C (etanol), 4g

1-[4-[4-(ω -Tolil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. H₂O. P.f. 237-240°C (etanol), 4h

1-[4-[4-(ω -Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 176-179°C (etanol), 4i

10 1-[4-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. H₂O. P.f. 185-188°C (etanol), 4j

15 1-[4-[4-(*p*-Fluorefenil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H₂O. P.f. 170-173°C (etanol), 4k

Ejemplo 3

Receptor adrenérgico α_1

20 Se ha realizado por el procedimiento de Ambrosio y cols., *Neurosci. Lett* 49, 193 (1984), que consiste en lo siguiente: El animal de experimentación (rata albina, *Rattus norvegicus albinus*) se sacrifica por decapitación. De la cabeza del animal se extirpa la corteza cerebral, que se homogeniza en tampón Tris, utilizando un homogeneizador de aspas (Polytron PT-10). La composición del tampón es Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 25°C. El homogeneizado así obtenido se centrifuga a 46.000 x g, durante 10 minutos, a 25 0-4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se lava dos veces por resuspensión en el tampón Tris y centrifugación en las mismas condiciones anteriores. El sedimento final se resuspende en tampón Tris. De esta suspensión se reserva parte para valorar proteínas (Lowry y cols., *J. Biol. Chem.* 193, 265 (1951)), mientras que del grueso de la misma se toman fracciones (aproximadamente 130 µg de proteína), que se adicionan a tubos a los que previamente se ha adicionado tampón Tris únicamente (tubos para determinación de la unión total), una disolución de fentolamina en Tris (concentración final de fentolamina 10 µM) (tubos para determinación de la unión inespecífica), o una disolución en Tris del compuesto objeto de investigación (tubos para determinar el posible efecto del compuesto objeto de estudio). Todos los tubos llevan además ³H-prazosin, concentración final 0,2 nM (el valor de la constante de disociación para la interacción del prazosin con el receptor adrenérgico α_1). Los tubos así dispuestos se incuban durante 30 30 min, a 25°C. Finalizada la incubación, la separación del ³H-prazosin unido al receptor del ³H-prazosin libre presente en el medio de incubación se realiza por filtración a vacío, utilizando un aparato de filtración múltiple (Brandel). Los filtros con el ³H-prazosin unido al receptor se secan a 60°C, 60 min, tra lo cual se someten a espectrometría de centelleo líquido (Aquasol como líquido de centelleo, contador LKB-Wallac, 47% de eficacia de conteo).

40 En el caso de compuestos activos su IC₅₀ (concentración a la cual la unión específica de radioligando es un 50% del total) se ha determinado con seis concentraciones del compuesto investigado. El cálculo de la IC₅₀ se ha realizado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento obtenida, utilizando el programa InPlot (GraphPad). La conversión de IC₅₀ a K_i se ha llevado a cabo con la ecuación K_i = IC₅₀/(1 + L/K_D) (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099 (1973)), donde L es la concentración de radioligando y K_D su constante de disociación.

Receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}

50 Se ha seguido el procedimiento de Gozlan y cols., *Nature* 305, 140 (1983). Para la obtención de la corteza cerebral se procede de igual modo a como se ha descrito para los receptores adrenérgicos α_1 . La corteza cerebral se homogeniza en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 25°C y se centrifuga a 18000 x g durante 20 min, a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se lava dos veces mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. Despues del tercer lavado el 55 sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl con MgSO₄ 5 mM y EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100 µl de la suspensión final de las membranas (5 mg de proteína/ml) se incuban durante 10 min a 37°C con ³H- δ -OH-DPAT 0,6 nM, en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio, en un volumen final de 1,2 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. La unión no específica se determina con serotonina 10 µM. La finalización de la incubación y la determinación de IC₅₀ y K_i se ha realizado como se ha descrito para el receptor adrenérgico α_1 .

Los resultados obtenidos se facilitan en la Tabla 1, junto con la buspirona como referencia.

TABLA 1

*Afinidad de los compuestos de estructura general I por los receptores
5-HT_{1A} y α₁*

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

		K _i ± EE (nM)	
	Compuesto	5-HT _{1A}	α ₁
1a	1a	102±26	>1000
	1b	93,8±4,4	>1000
1c	1c	49,4±8,0	392±44
	1d	59,6±4,3	>1000
1e	1e	>1000	746±13
	1f	83,2±13,6	585±3
1g	1g	44,1±6,1	>1000
	2a	>1000	214±24
2b	2b	46,6±2,5	23,2±7,6
	2c	286±50	71,5±0,2
2d	2d	>1000	529±19
	2e	>1000	196±25
2f	2f	>1000	414±34
	2g	>1000	57,9±6,1
2h	2h	>1000	56,2±1,5
	3a	>1000	5,7±0,2
3b	3b	160±60	13,1±0,4
	3c	665±21	8,1±1,1
3d	3d	127±12	39,2±7,5
	3e	>1000	62,7±0,1
3f	3f	>1000	8,3±1,1±

TABLA 1 (Continuación)

*Afinidad de los compuestos de estructura general I por los receptores
5-HT_{1A} y α₁*

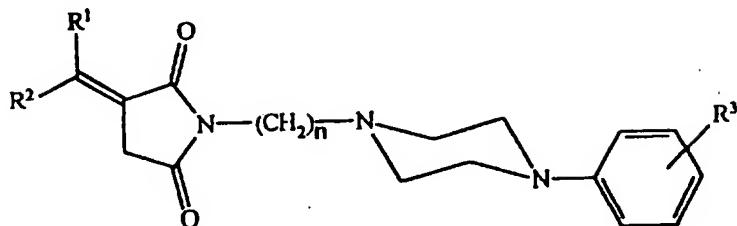
5	10	Compuesto	K _i ± EE (nM)	
			5-HT _{1A}	α ₁
15	3g	>1000	646±46	
3h	>1000	113±0,5		
20	3i	37,1±4,6	161±2,5	
3j	>1000	61,0±8,2		
25	4a	125±36	6,3±0,8	
4b	145±57	43,0±6,0		
30	4c	13,4±3,3	14,4±1,4	
4d	39,3±8,9	16,4±1,8		
35	4e	15,8±2,6	60,5±18,5	
4f	3,3±0,3	51,8±1,1		
40	4g	14,5±3,0	60,7±3,9	
4h	13,5±4,5	22,1±0,6		
4i	9,0±3,2	10,1±4,0		
45	4j	72,0±19,3	249±3	
4k	>1000	266±0,5		
50	buspirona	16,0±1,0	482±40	

Los términos en que se ha descrito esta memoria deberán ser tomados siempre con carácter amplio y no limitativo.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I

5



10

I

15

en la que:

20 20. R¹ y R² son fenilo o bifenil-2,2-diilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; R³ es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son fenilos; n es uno y R³ es metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometilo.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² es bifenil-2,2-diilo; n es uno y R³ es cloro o trifluorometilo.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son fenilos; n es dos y R³ es hidrógeno, metilo, metoxi o fluoro.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² es bifenil-2,2-diilo; n es dos y R³ es hidrógeno, metilo, metoxi o fluoro.

35 6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son fenilos, n es tres y R³ es hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² es bifenil-2,2-diilo; n es tres y R³ es hidrógeno, metilo, metoxi o fluoro.

40 8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² son fenilos; n es cuatro y R³ es hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ y R² es bifenil-2,2-diilo; n es cuatro y R³ es hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro o cloro.

45 10. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en donde n es igual a uno, caracterizado por la reacción de la imida II con formaldehído y arilpiperazinas.

50 11. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en donde n es igual a dos, tres o cuatro, caracterizado por la reacción del anhídrido III con 1-(ω -aminoalquil)-4-arylpirperazinas (IV).

55

60



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.º: C07D 207/452 // A61K 31/495

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP-109562-A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD) 30.05.84 * Reivindicación 2 *	1-7
A	EP-0082402-A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD) 29.06.83 * Todo el documento *	1-7
A	YEVICH, J.P. y col. Buspirone Analogues. 1. Structure-Activity Relationships in a Series of N-Aryl- and Heteroarylpirazine Derivatives. J. Med. Chem. 1983, Vol. 26, Nº 2, páginas 194-203 * Ejemplos 22,23,25,26,28,29 *	1-7
A	MOKROSZ, M.J. y col. 1-(2-METHOXIPHENYL)-4-(4-SUCCINIMIDO)BUTYL)PIPERAZINE (MM-77): A NEW, POTENT, POSTSYNAPTIC ANTAGONIST OF 5-HT1A RECEPTORS. Medical Chemistry Research, 1994, Vol. 4, páginas 161-169 * Estructura 9 *	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otra/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
18.10.96

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/1